



Uso do *Crocus sativus* L. no tratamento da depressão – Revisão Sistemática

Cateline Santos Cruz

09/2025





ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



Uso de *Crocus sativus* L. no tratamento da depressão – Revisão Sistemática

Autor

Cateline Santos Cruz

Orientador

Professor Doutor Agostinho Luís Silva Cruz, LAQV/REQUIMTE, E2S-Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia –Área de Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.



Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio e contributo de diversas pessoas, às quais expresso a minha mais sincera gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Agostinho Luís Silva Cruz, pela orientação científica, disponibilidade, dedicação e incentivo constante ao longo de todo o percurso deste trabalho.

À plêiade do Astral Superior por toda a força, coragem e por se fazer presente em todos os momentos, principalmente nos mais desafiadores.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional, compreensão e carinho em todos os momentos, especialmente nos períodos de maior exigência, sem os quais não teria sido possível concluir esta etapa. Aos professores e colegas do Mestrado em Farmácia, que de diferentes formas contribuíram para a minha formação e crescimento académico.

Por fim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho, o meu sincero agradecimento.



Resumo

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais prevalentes e incapacitantes, sendo muitas vezes limitada pela resposta insuficiente e pelos efeitos adversos associados ao tratamento farmacológico convencional. Nesse contexto, o *Crocus sativus L.* tem sido estudado como possível alternativa terapêutica. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e a segurança do *Crocus sativus L.* no tratamento da depressão. Foram pesquisadas as bases *MedLine*, *Web of Science* e *Scopus*, seguindo a metodologia PRISMA. Incluíram-se ensaios clínicos que compararam o uso de *Crocus sativus L.* com placebo ou medicamentos antidepressivos. Foram analisados 11 ensaios clínicos randomizados. Os resultados indicam que o *Crocus sativus L.* apresentou melhor desempenho que o placebo e eficácia semelhante a antidepressivos como fluoxetina, citalopram, sertralina e imipramina, além de sugerir um perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de efeitos adversos. No entanto, todos os estudos apresentaram limitações, como amostras reduzidas, curta duração e concentração geográfica, o que fragiliza a robustez e generalização dos resultados. Conclui-se que existem indícios promissores sobre o uso do *Crocus sativus L.* na depressão, mas são necessários ensaios multicêntricos, de maior dimensão e longo prazo, para confirmar sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Depressão; Tratamento; *Crocus sativus*.



Abstract

Depression is one of the most prevalent and disabling psychiatric disorders, often limited by insufficient response and adverse effects associated with conventional pharmacological treatment. In this context, *Crocus sativus L.* has been studied as a potential therapeutic alternative. The aim of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of *Crocus sativus L.* in the treatment of depression. Searches were conducted in the *MedLine*, *Web of Science*, and *Scopus* databases, following the PRISMA methodology. Clinical trials comparing the use of *Crocus sativus L.* with placebo or antidepressants drugs were included. A total of 11 randomized clinical trials were analyzed. The results indicate that *Crocus sativus L.* showed better performance than placebo and similar efficacy to antidepressants such as fluoxetine, citalopram, sertraline, and imipramine. Moreover, it suggested a more favorable safety profile, with a lower incidence of adverse events. However, all studies presented limitations, such as small sample sizes, short duration, and geographical concentration, which weaken the robustness and generalization of the findings.

In conclusion, there are promising indications regarding the use of *Crocus sativus L.* in depression, but larger, multicenter, and long-term clinical trials are required to confirm its efficacy and safety.

Keywords: Depression; Treatment; *Crocus sativus*.



Índice

1. Introdução	1
1.1. Depressão	1
1.2. <i>Crocus sativus</i> L.....	6
1.3. Objetivos	9
2. Métodos.....	10
2.1. Questão de investigação.....	10
2.2. Critérios de inclusão e exclusão	10
2.3. Pesquisa nas bases de dados:	11
2.4. Recolha de dados.....	11
3. Resultados	12
3.1. Análise PRISMA.....	12
3.2. Avaliação do risco de viéses.....	13
3.3. Principais características dos estudos incluídos	15
3.4. Efeitos adversos do <i>Crocus sativus</i> L. com o placebo	22
3.5. Efeitos adversos do <i>Crocus sativus</i> L. com outros antidepressivos.....	23
4. Discussão	26
5. Conclusão.....	29
6. Referências Bibliográficas.....	30

**Lista de abreviaturas:**

ADT – Antidepressivos tricíclicos

BDI-II – *Beck Depression Inventory-II*

CAT – catálase

COX-1 – cicloxigenase-1

COX-2 – cicloxigenase-2

CRH – Hormona libertadora de corticotropina

DPP – Depressão pós-parto

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

GCs – glucocorticoides

GPx – Glutathione peroxidase

HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale*

HMGB1 – High Mobility Group Box 1

HPA – Hipótalamo-Pituitária-Adrenal

ICD – *International Classification of Disease*

IDO – indoleamina-2,3-dioxigenase

IL – Interleucina

IRSN – Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

ISRSs – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

JBI – Joana Briggs Institute

MAO – Monoamina oxidase

MDA – Malondialdeído

MDD – Transtorno depressivo *major*

OMS – Organização mundial da saúde

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

PGE2 – prostaglandina E2

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SOD – Superóxido dismutase



TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TPH – triptofano-hidroxilase



Índice de Tabelas

Tabela 1: Identificação das palavras -chave da pesquisa através do acrónimo PICO.....	10
Tabela 2: Equações de pesquisa utilizadas na bases de dados.....	11
Tabela 3: A avaliação do risco de viés para estudos/ensaios controlados randomizados (adaptado de Barker et al.(2023)).....	14
Tabela 4: Resumo estudos clínicos feitos para avaliar o Crocus sativus L. com o placebo.....	15
Tabela 5: Resumo estudos clínicos feitos para avaliar o Crocus sativus L. com outros antidepressivos.	18
Tabela 6: Efeitos adversos reportados nos ensaios clinicos comparando Crocus sativus L. com o placebo.....	22
Tabela 7: Efeitos adversos reportados em ensaios clínicos comparando Crocus sativus L. com antidepressivos.....	24



Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismo de inibição da recaptção de norepinefrina e da recaptção de serotonina por (A) crocina e (B) safranal, respectivamente (Siddiqui et al., 2022).....	8
Figura 2: Processo de pesquisa através da análise PRISMA.....	12



1. Introdução

1.1. Depressão

A depressão, classificada principalmente como Transtorno depressivo *major* (MDD) é uma das condições psiquiátricas mais prevalentes e incapacitantes. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 300 milhões de pessoas convivem com a depressão. É um transtorno comum, mas sério, que interfere na qualidade de vida e afeta indivíduos de qualquer género ou idade. Os sintomas podem persistir por semanas, meses e até anos, interferindo de forma significativa na qualidade de vida pessoal, social e profissional do paciente e seus familiares. É caracterizada pela perda de motivação, interesse e prazer para realizar as mais variadas atividades diárias, perda de energia, humor deprimido e pensamentos negativos e repetitivos (OMS, 2025). Há indícios de uma ligação entre o desenvolvimento social e a ocorrência de MDD. Um estudo referiu que, com o crescimento económico e o acréscimo das pressões do quotidiano, a doença começa a manifestar-se em idades mais precoces, sendo a sua prevalência nas mulheres cerca do dobro da registada nos homens (Cui et al., 2024). Em Portugal, estima-se que a prevalência da depressão ao longo da vida ultrapasse os 7% da população (Health at a Glance, 2018).

O diagnóstico é, por vezes, difícil de realizar podendo conduzir a situações de sobre ou subdiagnóstico. Deste modo, a implementação de escalas de diagnóstico é fundamental para a correta avaliação e adoção de uma terapêutica adequada (Martins et al., 2018). Para diagnosticar a depressão têm de estar cinco ou mais dos seguintes sintomas presentes: diminuição ou aumento do apetite, diminuição do interesse, humor depressivo, insónia ou hipersónia, agitação ou atraso psicomotor, sentimentos de culpa ou inutilidade, indecisão, pensamentos persistentes de morte ou suicídio, dificuldade para pensar, concentrar-se. Propõe-se que o diagnóstico seja realizado através do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM) e da *International Classification of Disease* (ICD) (DGS, 2017; Health at a Glance, 2018).

Apesar das causas não serem claras, acredita-se existirem vários fatores que desempenham esse papel, onde se incluem fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, sociais, pessoais e biológicos (Lee et al., 2017). As investigações atuais apontam para a participação de múltiplos mecanismos, entre os quais a hipótese monoaminérgica, a hipótese da neuroplasticidade e neurotrófica, desregulação no eixo Hipotálamo-Hipófise-adrenal (HPA), a teoria diátese-estresse, processos inflamatórios e desequilíbrios da microbiota intestinal (Xu et al., 2025).



Geralmente tem sido explicada pela hipótese Monoaminérgica, esta teoria propõe que a depressão resulte de uma diminuição da disponibilidade de aminas biogénicas cerebrais, nomeadamente a serotonina, noradrenalina e dopamina na fenda sináptica, comprometendo a transmissão dos sinais relacionados ao humor e a cognição. A noradrenalina desempenha um papel fundamental no córtex pré-frontal, regulando processos como a atenção e o comportamento. A serotonina, por sua vez, está envolvida em mecanismos relacionados com a dor e funções neuroendócrinas, sendo que a sua diminuição está associada ao aumento da ansiedade. Já a dopamina intervém em circuitos motores e de recompensa. O funcionamento adequado das enzimas responsáveis pela síntese, metabolismo e transporte destas monoaminas é essencial. Entre elas, a monoamina oxidase (MAO) destaca-se por degradar as monoaminas, o que reduz a transmissão sináptica. Situações de stress podem ainda prejudicar a atividade da triptofano-hidroxilase (TPH), limitando a produção cerebral de serotonina. Além disso, alterações nos transportadores de neurotransmissores e anomalias nos recetores, como a diminuição dos recetores de serotonina ou a hipersensibilidade dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos, também estão implicadas na fisiopatologia da depressão e representam potenciais alvos para intervenções terapêuticas (Xu et al., 2025). A serotonina e a noradrenalina são neurotransmissores que influenciam nos circuitos biológicos associados a regulação do humor, motivação, resposta ao stress e ansiedade, estando também associados à performance cognitiva (Hamon & Blier, 2013). O mecanismo de ação dos antidepressivos, é caracterizado pelo aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, seja pela inibição (seletiva ou não) das suas recaptações, seja pela inibição da enzima responsável pelas suas degradações (inibidores da monoaminoxidase) (Filatova et al., 2021).

Existem outras teorias como a hipótese da neuroplasticidade e neurotrófica. A hipótese da neuroplasticidade sugere que a depressão está associada a défices na capacidade do cérebro de se adaptar, tanto estrutural como funcionalmente, a estímulos, experiências e condições patológicas. A plasticidade cerebral é essencial para o desenvolvimento e para a morfologia dos neurónios, desempenhando um papel central nas redes que regulam emoções, cognição e respostas ao stress. Em indivíduos com depressão, observam-se alterações como a redução do volume e da neurogénese no hipocampo, perturbações na plasticidade sináptica e disfunções na atividade dos neurotransmissores. Fatores como o stress crónico, a disfunção do eixo HPA, os processos inflamatórios, o stress oxidativo e as alterações nos sistemas inibitórios interagem entre si e comprometem ainda mais a neuroplasticidade. Já a hipótese neurotrófica sugere que a diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) considerado essencial para a sobrevivência dos neurónios, bem como para processos de aprendizagem, memória e regulação do humor, resulta numa diminuição de neuroplasticidade e atrofia



neural, dificultando a regulação emocional e a capacidade de adaptação ao stress. Os antidepressivos parecem aumentar a expressão de BDNF, o que aponta para o seu potencial como biomarcador e alvo promissor para novas estratégias terapêuticas (Dean & Keshavan, 2017; Xu et al., 2025).

Segundo a teoria diátese–stress, a depressão resulta da interação entre predisposição biológica (diátese) e stress causados por situações ambientais ou psicossociais. A diátese pode incluir fatores genéticos, alterações neurobiológicas, temperamentais, ambientais ou ainda experiências adversas precoces que fragilizam os mecanismos de regulação emocional. Por si só, esta vulnerabilidade não é suficiente para desencadear a perturbação, mas torna o indivíduo mais suscetível a reagir de forma patológica quando exposto a fatores de stress ambiental, como perdas afetivas, conflitos interpessoais, sobrecarga laboral ou situações traumáticas. A teoria estabelece uma relação de proporcionalidade entre vulnerabilidade e stress, indivíduos com elevada diátese necessitam de menor exposição a acontecimentos stressantes para desenvolver a doença, enquanto aqueles com menor predisposição conseguem tolerar níveis mais intensos de stress sem manifestar sintomas clínicos. Esta interação explica a variabilidade interindividual observada na resposta a eventos de vida adversos e a razão pela qual nem todos os sujeitos expostos às mesmas circunstâncias desenvolvem depressão. Assim, a hipótese diátese–stress destaca-se por integrar fatores internos e externos, oferecendo uma perspetiva abrangente que reconhece a natureza complexa e multifatorial da depressão (Ingram & Luxton, 2005).

O eixo hipotálamo–hipófise–adrenal é fundamental na regulação das respostas ao stress. Normalmente, perante uma situação de stress, o hipotálamo liberta a hormona libertadora de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise a produzir a hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esta, por sua vez, induz as glândulas suprarrenais a secretarem glucocorticoides (GCs), essenciais para a adaptação ao stress e para a manutenção da homeostase. Contudo, em muitos indivíduos com depressão, este eixo apresenta-se disfuncional, revelando níveis persistentemente elevados de cortisol, défices no mecanismo de retroalimentação negativa e alterações na sinalização dos recetores. Em tais casos, é comum observar-se um aumento da CRH no líquido cefalorraquidiano e uma redução da expressão dos recetores de CRH no córtex frontal. O stress crónico agrava este desequilíbrio, reduzindo a atividade dos recetores de GCs, o que compromete a retroalimentação normal e se reflete em alterações comportamentais. A exposição prolongada a níveis elevados de cortisol contribui ainda para a degeneração neuronal, sobretudo em estruturas cruciais para a regulação emocional e cognitiva, como o hipocampo e o córtex pré–frontal (Xu et al., 2025).

A microbiota intestinal exerce um papel fundamental na manutenção da saúde humana e tem sido consistentemente associada a depressão, uma vez que, nestes casos, apresenta geralmente menor



diversidade e uma composição bacteriana com mais características pró-inflamatórias. Este fenómeno é explicado pelo chamado eixo microbiota–intestino–cérebro, uma rede de comunicação complexa que envolve mecanismos autónomos, imunitários e endócrinos. Nos mecanismos autónomos, destaca-se o papel dos metabolitos produzidos pelos microrganismos intestinais, como os ácidos gordos de cadeia curta, neurotransmissores e derivados de aminoácidos, que transmitem sinais através do sistema nervoso entérico e do nervo vago até ao sistema nervoso central. Estes metabolitos influenciam processos fundamentais como a neurogénese, a atividade neuronal e o funcionamento da glia, além de participarem na regulação da síntese de serotonina no intestino. Situações de stress podem comprometer este equilíbrio, reduzindo populações de bactérias benéficas, como os *Lactobacillus*, o que diminui a capacidade de inibir a atividade da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO). Como consequência, aumenta a produção de quinurenina, um metabolito associado ao agravamento de sintomas depressivos. Pelos mecanismos imunitários, a depressão pode relacionar-se com uma maior permeabilidade intestinal, que facilita a passagem de componentes bacterianos, como o lipopolissacárido, para a circulação sistémica. Estes elementos ativam células imunitárias e microglia, promovendo neuroinflamação e danos na barreira hematoencefálica. Ensaios com probióticos mostraram resultados promissores, indicando a capacidade destes microrganismos de reduzir a inflamação e de normalizar a hiperatividade do eixo HPA, frequentemente observada em indivíduos com depressão. E os mecanismos endócrinos também desempenham um papel crucial nesta interação. O stress, sobretudo em fases precoces da vida, é capaz de alterar a composição da microbiota intestinal, perturbando a regulação do eixo HPA. Estas mudanças refletem-se no aumento da produção de cortisol e de citocinas pró-inflamatórias, comprometendo o mecanismo de retroalimentação deste eixo (Xu et al., 2025).

A depressão também é vinculada a um estado de inflamação crónica de baixo grau, causada pelo aumento em citocinas como IL-6 e TNF- α . O que pode afetar o metabolismo de neurotransmissores, a sinalização sináptica e a neuroplasticidade, contribuindo assim para sintomas depressivos. A inflamação e o stress oxidativo são atualmente consideradas elementos centrais na fisiopatologia da depressão. Verifica-se um desequilíbrio caracterizado pelo predomínio de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, o TNF- α e a IL-1 β , em relação às moléculas de ação anti-inflamatória, o que compromete a regulação adequada entre os sistemas neuroendócrino e imunitário. Estas citocinas ativam vias como a da IDO, desviando o metabolismo do triptofano da produção de serotonina para a síntese de metabolitos da quinurenina, muitos dos quais têm efeito neurotóxico. Além disso, a ativação do inflamassoma NLRP3 promove a libertação de interleucinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-18, através da ação da



caspace-1, intensificando o processo inflamatório no sistema nervoso. Também a sinalização mediada pelo recetor TLR4, estimulada por moléculas endógenas como a HMGB1, contribui para a amplificação da resposta inflamatória. O stress oxidativo mantém uma relação bidirecional com a inflamação. A produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS) desencadeia a ativação de vias inflamatórias, induz disfunções mitocondriais, prejudica o metabolismo energético e pode culminar em apoptose neuronal. Em indivíduos com depressão, observam-se níveis elevados de marcadores de dano oxidativo, como o malondialdeído (MDA), acompanhados de uma redução das defesas antioxidantes, incluindo enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione. Este ciclo vicioso entre inflamação e stress oxidativo contribui para a disfunção neuronal e para a resistência a tratamentos, o que reforça a hipótese de que os antioxidantes possam ter um papel relevante como adjuvantes na terapêutica antidepressiva (Miller & Raison, 2016).

A natureza multifatorial envolvida na fisiopatologia da MDD dificulta a definição de métodos diagnósticos precisos e condiciona o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes (Cui et al., 2024).

O tratamento farmacológico convencional baseia-se no uso de inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), antidepressivos tricíclicos (ADT), com eficácia comprovada, mas nem sempre eficazes em todos os pacientes. Além disso, reações adversas comuns a estes antidepressivos como a disfunção sexual, ganho de peso, sedação, boca seca prejudicam a adesão a terapêutica (Ceskova & Silhan, 2018).

Apesar de existirem diversas classes de antidepressivos, estima-se que entre 30 a 40% dos pacientes apresentem resposta insuficiente, e até 20% sejam considerados portadores de depressão resistente ao tratamento (Rush et al., 2006). Além disso, os antidepressivos necessitam de um período médio de 4 a 6 semanas para demonstrar eficácia clínica, o que atrasa o alívio dos sintomas e aumenta o risco de abandono da terapêutica (Gaynes et al., 2020). Elas apresentam várias limitações, como, o facto de não existir uma terapêutica que atue nos diferentes mecanismos de ação, visto que, é uma doença com uma fisiopatologia complexa e, portanto, seria relevante uma intervenção em vários níveis.

Sendo a depressão a maior contribuinte da incapacidade para atividade produtiva dos indivíduos por ela afetados, é fundamental que se procurem formas complementares de contornar as limitações das terapêuticas convencionais (DGS, 2017).



1.2. *Crocus sativus* L.

O *Crocus sativus* L. conhecido como açafrão, pertence à família *Iridaceae*. É cultivado há mais de 3.600 anos em países como o Irão, a Índia e a Grécia, e é utilizado como corante, especiaria e medicamento. Pode ser cultivado desde o nível do mar até cerca de 2000 metros de altitude, normalmente ela é encontrada entre 600 e 1700 metros e se adapta melhor a encostas e vales montanhosos, pode ser cultivada em regiões secas e inférteis, onde existe escassez extrema de água. A qualidade final do produto depende muito do processo final de colheita, que é feita de forma manual. Cada flor possui três estigmas que pesa aproximadamente 2mg. Na medicina tradicional persa e ayurvédica, o *Crocus sativus* L. é usado para tratar distúrbios de humor, fadiga e insônia. É utilizado também na medicina tradicional chinesa pelos seus efeitos expetorantes, afrodisíacos e antiespasmódicos. Foi usado para preparar opiáceos para o alívio da dor entre os séculos XVI e XIX. Um dos seus benefícios mais consolidado é sua atividade antidepressiva, que é derivada em grande parte ao flavonoide Kaempferol que se encontra nas suas pétalas. O *Crocus sativus* L. é constituído por cerca de 150 compostos voláteis e não voláteis. Os principais compostos são crocina que após sofrer reação de hidrólise origina a crocetina, safranal e picrocrocina. Estes compostos são responsáveis por grande parte das suas ações farmacológicas (Frusciante et al., 2024; Siddiqui et al., 2022).

A crocetina, os carotenos (α -caroteno e β -caroteno), o licopeno, as antocianinas e a zeaxantina estão entre os principais pigmentos lipossolúveis encontrados nos estigmas de *Crocus sativus* L.. A crocetina é um polieno conjugado que apresenta dois grupos de ácido carboxílico em sua estrutura, característica que a torna insolúvel em água. No entanto, os seus derivados na forma de ésteres, especialmente a crocina, destacam-se por serem carotenoides hidrossolúveis, com ampla solubilidade em soluções aquosas e grande presença nos extratos hidroalcoólicos obtidos a partir da planta. A crocina, além de contribuir para a coloração intensa do *Crocus sativus* L., é amplamente estudada devido às suas propriedades biológicas, como atividade antioxidante e potencial efeito neuroprotetor, previne défices de memória e aprendizagem induzidos pelo stress crónico, devido a sua atividade antioxidante. O efeito antioxidante resulta, da neutralização de espécies reativas de oxigénio (ROS) e outros radicais livres, os quais, em excesso, contribuem para o dano celular e para a fisiopatologia de doenças como aterosclerose, diabetes, obesidade e depressão. Além disso, o *Crocus sativus* L. aumenta a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como a SOD, a CAT e a glutathione peroxidase (GPx), reforçando a capacidade antioxidante do organismo (Boskabady & Farkhondeh, 2016; Moshiri et al., 2015). Contém na sua composição vitaminas como a riboflavina e a tiamina, mucilagens e hidratos de carbono (Frusciante et al., 2024).



Um estudo demonstrou que o *Crocus sativus* L. reduz a expressão de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , enquanto aumenta a expressão anti-inflamatória, como IL-4 e IL-10 (Asbaghi et al., 2021; Zeinali et al., 2019). Apresenta atividade inibitória sobre as enzimas cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), reduzindo a síntese de prostaglandina E2 (PGE2), um mediador inflamatório de elevada importância (Tamaddonfard et al., 2013).

No que se refere à picrocrocina, este composto é considerado o principal responsável pelo sabor amargo característico do *Crocus sativus* L.. Durante o processamento da planta, a picrocrocina pode sofrer hidrólise, seja de origem enzimática ou química, resultando na formação de glicose e aglicona. Esta última, por sua vez, é precursora do safranal, composto volátil que se forma maioritariamente por desidratação durante o processo de secagem dos estigmas. Além da sua importância organoléptica, esses compostos despertam grande interesse científico devido às suas propriedades farmacológicas. Estudos relatam que crocina e crocetina possuem efeito antioxidante e anti-inflamatório, enquanto o safranal apresenta potenciais atividades ansiolíticas e antidepressivas. A crocina e o safranal, inibem a recaptação de serotonina nas fendas sinápticas, aumentando a sua disponibilidade no sistema nervoso central (Lopresti & Drummond, 2014; Shafiee et al., 2018). Assim, os pigmentos e metabólitos derivados do *Crocus sativus* L. não apenas definem suas características sensoriais únicas, mas também contribuem para o seu valor terapêutico e medicinal (Siddiqui et al., 2018).

Num estudo usando animais, ficou demonstrado que, as partes florais do *Crocus sativus* L., mais especificamente as pétalas e estigmas, possuem várias propriedades biológicas, de entre as quais se destacam, a ação anti-inflamatória, antioxidante, imunológica, neuroprotetora e cardioprotetora, bem como a capacidade de melhoria da memória, modulando níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina no sistema nervoso central, além de aumentarem expressão de BDNF, promovendo neurogênese (Vahdati et al., 2014).

A depressão é multifatorial e de difícil manejo, pode ser vivenciada por qualquer pessoa no mundo. O *Crocus sativus* L. apresenta um perfil terapêutico promissor por atuar em múltiplas vias envolvidas na fisiopatologia da doença. Dessa forma, é relevante conduzir uma revisão sistemática da literatura focada em avaliar sua eficácia e segurança.

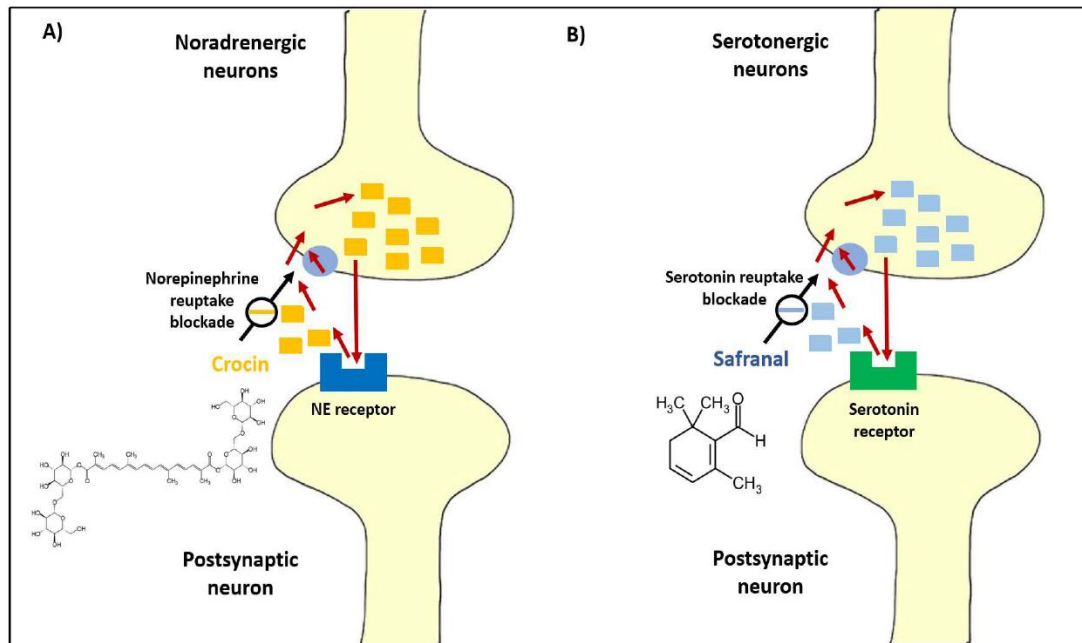


Figura 1: Mecanismo de inibição da recaptação de norepinefrina e da recaptação de serotonina por (A) crocina e (B) safranal, respectivamente (Siddiqui et al., 2022).



1.3. Objetivos

O principal objetivo deste trabalho consistiu em rever como o *Crocus sativus* L. pode ser utilizado isoladamente ou como complemento no tratamento da depressão.

No sentido de atingir este objetivo geral, definiram-se os seguintes objetivos específicos:

- a) Identificar os efeitos clínicos do *Crocus sativus* L. comparativamente ao uso de placebo ou antidepressivos;
- b) Analisar a eficácia e segurança do uso de *Crocus sativus* L..



2. Métodos

O presente estudo consistiu numa revisão sistemática de literatura de carácter descritivo e bibliográfico, recorrendo-se metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para pesquisar sistematicamente e avaliar criticamente os artigos recolhidos até 7 de Setembro de 2025 (Page et al., 2021).

De modo a verificar o viés de seleção dos artigos, avaliou-se a qualidade da informação através da *risk of bias for randomized controlled trials*, Joana Briggs Institute (JBI), adaptado por Barker et al. (2023).

2.1. Questão de investigação

Recorreu-se à metodologia PICO (Sousa et al., 2018), de forma a identificar palavras chaves (Tabela 1) que permitiram formular a questão de investigação “ Será que o *Crocus sativus* auxilia no tratamento da depressão de forma eficaz e segura?” .

Tabela 1: Identificação das palavras –chave da pesquisa através do acrónimo PICO.

Acrónimo	Palavra-Chave
P (população)	Pessoas com depressão
I (Intervenção)	Administração de <i>Crocus sativus</i>
C (comparação)	Grupo que recebe placebo ou antidepressivos
O (desfecho)	Desfechos clínicos do tratamento

2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos :

- Artigos publicados em português ou inglês;
- Sem restrição temporal;
- Estudos clínicos, estudos observacionais relevantes que abordem o uso de *Crocus sativus* L. no tratamento depressão.

Foram excluídos :

- Revisões sistemáticas ou meta-análises;
- Artigos em que o *Crocus sativus* L. foi usado como adjuvante;
- Estudos realizados em animais.



2.3. Pesquisa nas bases de dados:

Para a recolha dos dados foram utilizadas as bases de dados *MedLine (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*, *Web of Science* e *Scopus*, tendo-se recorrido às equações de pesquisa apresentadas na tabela 2.

Tabela 2: Equações de pesquisa utilizadas na bases de dados.

<i>Medline</i>	("Crocus sativus"[Mesh] OR crocin[All Fields] OR crocetin[All Fields] OR safranal[All Fields]) AND ("Depressive Disorder"[Mesh] OR depression[All Fields]) AND ("Treatment"[All Fields] OR therapy[All Fields])
<i>Web of science</i>	TS=("Crocus sativus" OR crocin OR crocetin OR safranal) AND TS=("Depressive Disorder" OR depression) AND TS=(treatment OR therapy)
<i>Scopus</i>	KEY("Crocus sativus" OR crocin OR crocetin OR safranal) AND KEY("Depressive Disorder" OR depression) AND KEY(treatment OR therapy)

2.4. Recolha de dados

Foram analisados todos os estudos identificados pelas bases de dados através do título e resumo, considerando o potencial de inclusão e exclusão. Posteriormente, os trabalhos pré-selecionados foram analisado na integra, afim de confirmar a sua elegibilidade.

Após a seleção, recorreu-se a extração de dados onde foram recolhidas variáveis como ano de publicação, autor, objetivo do estudo, tipo de estudo, tamanho da amostra , dose utilizada, duração do tratamento, instrumento utilizado para avaliar a Depressão, condição clínica e resultado obtido após cada tratamento, apresentados nas tabelas 4 e 5.

Na recolha de dados, foram considerados os efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos que avaliaram o uso de *Crocus sativus* L. em diferentes contextos comparativos. Para organizar esta informação, elaboraram-se duas tabelas (tabela 6 e 7), um com antidepressivos convencionais (imipramina, fluoxetina, citalopram e sertralina), e outro com placebo. Em cada quadro são apresentados o autor e ano de publicação, o número de participantes no grupo do *Crocus sativus* L. e os efeitos adversos identificados em cada grupo.

3. Resultados

3.1. Análise PRISMA

Como suporte ao processo de seleção dos artigos publicados, usou-se fluxograma PRISMA.

Desta forma, com base nas informações encontradas, foram selecionados 11 artigos que iam de acordo com os critérios definidos, como está ilustrado no fluxograma de pesquisa, apresentado na Figura 2.

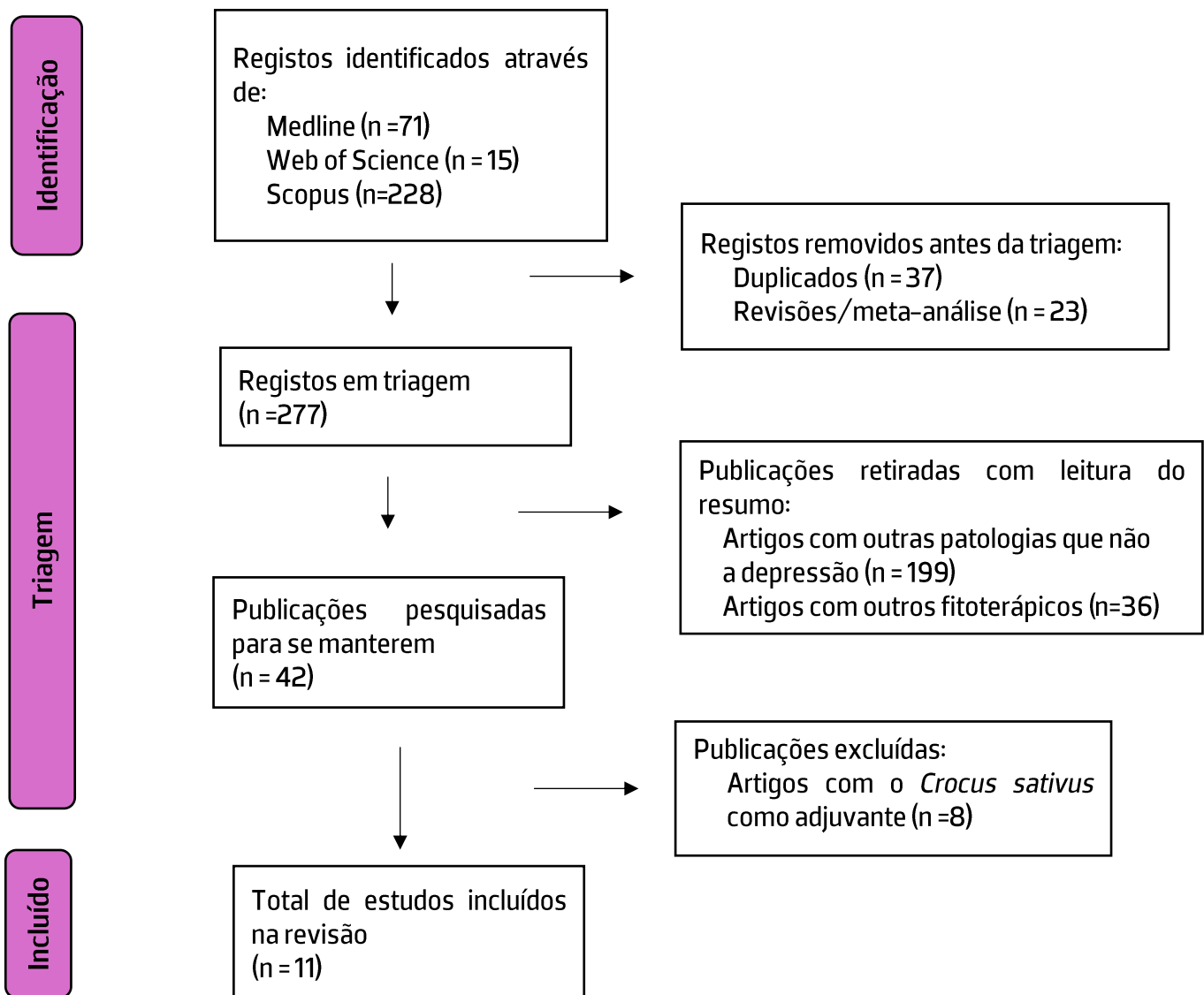


Figura 2: Processo de pesquisa através da análise PRISMA.



3.2. Avaliação do risco de viéses

Optou-se por utilizar uma versão adaptada da ferramenta de avaliação da JBI para ensaios clínicos randomizados, de modo a destacar critérios metodológicos mais pertinentes nesta revisão. (Barker et al.,2023). Para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão, utilizou-se treze questões (Q1–Q13), que englobam aspetos essenciais do desenho experimental, como os viéses relacionados com a seleção e atribuição, viéses relacionados com a administração das intervenção/exposição, viéses relacionados com a avaliação, deteção e medição do resultado, viéses relacionados com a retenção dos participantes e a conclusão validade estatística. A tabela 3 sintetiza os resultados dessa avaliação, indicando para cada estudo e respetivo autor/ano se os critérios foram cumpridos. Para cada estudo, as respostas a estes critérios foram classificadas segundo quatro categorias: **“S” (Sim)**, quando o requisito foi claramente cumprido; **“N” (Não)**, quando o critério não foi atendido; **“NC” (Não está claro)**, quando a informação disponível não permitiu uma avaliação objetiva; e **“NA” (Não se aplica)**, nos casos em que o critério não era pertinente ao estudo em questão.



Tabela 3: A avaliação do risco de viés para estudos/ensaios controlados randomizados (adaptado de Barker et al.(2023)).

Autor_Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13
Akhondzadeh et al., 2004	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Noorbala et al., 2005	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Akhondzadeh Basti et al., 2007	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Shahmansouri et al., 2014	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Kashani et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Ghajar et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Ahmadpanah et al., 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Akhondzadeh et al., 2005	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Moshiri et al., 2006	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Tabeshpour et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Akhondzadeh et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<p>Viés relacionado com a seleção e atribuição Q1: Foi utilizada uma verdadeira aleatorização para a atribuição dos participantes aos grupos de tratamento? Q2: A atribuição aos grupos de tratamento foi ocultada? Q3: Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?</p> <p>Viés relacionado com a administração da intervenção/exposição Q4: Os participantes não tinham conhecimento da atribuição do tratamento? Q5: As pessoas que administraram o tratamento eram cegas para a atribuição do tratamento? Q6: Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto a intervenção de interesse?</p> <p>Viés relacionado com a avaliação, deteção e medição do resultado Q7: Os avaliadores do resultado eram cegos para a atribuição do tratamento? Q8: Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento? Q9: Os resultados foram medidos de forma fiável?</p> <p>Viés relacionado com a retenção dos participantes Q10: O seguimento foi completo e, se não foi, as diferenças entre grupos em termos de seguimento foram adequadamente descritas e analisadas?</p> <p>Conclusão validade estatística Q11: Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram aleatorizados? Q12: Foi utilizada uma análise estatística adequada? Q13: O desenho do ensaio foi apropriado e quaisquer desvios ao desenho do desenho padrão dos ensaios clínicos aleatórios (aleatorização individual, grupos paralelos) foram tidos em conta na condução e análise do ensaio?</p>													



3.3. Principais características dos estudos incluídos

Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados, a tabela 4 reúne as principais características dos ensaios clínicos que comparam o *Crocus sativus* L. ao placebo. Para cada investigação são apresentados o autor e ano de publicação, o objetivo principal, o tipo de estudo ou modelo utilizado, o tamanho da amostra, a dose administrada, a duração da intervenção, a condição clínica avaliada e o instrumento de avaliação aplicado. Por fim, são resumidos os resultados obtidos, permitindo uma análise comparativa entre os diferentes ensaios.

Tabela 4: Resumo estudos clínicos feitos para avaliar o *Crocus sativus* L. com o placebo.

Autor, Ano	Objetivo	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Instrumento	Resultados
Akhondzadeh et al., 2005	Avaliar a eficácia de <i>Crocus sativus</i> L. com placebo em MDD leve-moderado.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=40 (20/20)	Extrato de estigma seco de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Placebo	6 semanas	MDD leve-moderado	HAM-D	<i>Crocus sativus</i> L. teve resultados superiores ao placebo na redução dos sintomas depressivos.



Moshiri et al., 2006	Testar a eficácia das pétalas de <i>Crocus sativus</i> L. em comparação ao placebo.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=40 (20/20)	Pétalas de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Placebo	de 6 semanas	MDD leve-moderado	HAM-D	<i>Crocus sativus</i> L. teve resultados superiores ao placebo na redução dos sintomas depressivos.
Tabeshpour et al., 2017	Avaliar estigma de <i>Crocus sativus</i> L. com placebo em depressão pós-parto.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=60 (30/30)	<i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Placebo	8 semanas	DPP leve-moderada	BDI-II	<i>Crocus sativus</i> L. teve resultados superiores ao placebo na redução dos sintomas depressivos.
Akhondzadeh et al., 2020	Testar <i>Crocus sativus</i> L. com placebo em mulheres com excesso de	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=73 (36/37)	<i>Crocus sativus</i> L. 30 mg vs Placebo	12 semanas	MDD leve-moderado (mulheres com sobrepeso)	HAM-D	<i>Crocus sativus</i> L. teve resultados superiores ao placebo na



peso e
depressão
leve-
moderada.

redução dos
sintomas
depressivos.



Dos 11 estudos identificados 7, compararam um eventual efeito terapêutico com outros fármacos, nomeadamente a fluoxetina (o mais estudado), a imipramina, o citalopram e a sertralina (Tabela 5). Todos os estudos foram do tipo randomizado, duplo-cego, sendo a dose de *Crocus sativus* L. utilizada normalmente de 30mg/dia durante 6 semanas. A ferramenta utilizada para avaliar os sintomas de depressão foi quase sempre a Escala de Classificação de Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D*). No que respeita aos resultados clínicos obtidos, observou-se efeito de melhoria equivalente entre o uso de *Crocus sativus* e os diversos antidepressivos utilizados.

Tabela 5: Resumo estudos clínicos feitos para avaliar o *Crocus sativus* L. com outros antidepressivos.

Autor, Ano	Objetivo	Tipo de estudo/ Modelo	Tamanho da amostra	Dose	Duração da intervenção	Condição clínica	Instrumento	Resultados
Akhondzadeh et al., 2004	Comparar <i>Crocus sativus</i> L. com imipramina em pacientes com MDD leve–moderado.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=30 (15/15)	<i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Imipramina 100 mg/dia	6 semanas	MDD leve–moderado	HAM-D	Eficácia antidepressiva semelhante entre <i>Crocus sativus</i> L. e imipramina na redução dos sintomas depressivos.



Noorbala et al., 2005	Comparar extrato hidroalcoólico de <i>Crocus sativus</i> L. com fluoxetina em MDD leve-moderado.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=40 (20/20)	Extrato hidroalcoólico <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 40 mg/dia	6 semanas	MDD leve-moderado	HAM-D	Eficácia antidepressiva semelhante entre <i>Crocus sativus</i> L. e fluoxetina na redução dos sintomas depressivos.
Akhondzadeh Basti et al., 2007	Comparar pétalas de <i>Crocus sativus</i> L. com fluoxetina no MDD.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=40 (20/20)	Pétalas de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 20 mg/dia	8 semanas	MDD leve-moderado.	HAM-D	Eficácia semelhante entre <i>Crocus sativus</i> L. e fluoxetina na redução dos sintomas depressivos.
Shahmansouri et al., 2014	Comparar <i>Crocus sativus</i> L. com fluoxetina em	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado.	n=40 (20/20)	<i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 40 mg/dia	6 semanas	Depressão pós-interveção	HAM-D	Eficácia antidepressiva semelhante entre <i>Crocus</i>



								pacientes com depressão pós-intervenção coronária percutânea.	coronária percutânea	<i>sativus L.</i> e fluoxetina na redução dos sintomas depressivos.
Kashani et al., 2017	Comparar <i>Crocus sativus</i> <i>L.</i> com fluoxetina na DPP leve- moderada.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=68 (34/34)	<i>Crocus sativus</i> <i>L.</i> 30 mg/dia vs Fluoxetina 40 mg/dia	6 semanas	DPP	HAM-D	Eficácia semelhante entre <i>Crocus</i> <i>sativus L.</i> e fluoxetina na redução dos sintomas depressivos.		
Ghajar et al., 2017	Comparar <i>Crocus sativus</i> <i>L.</i> com citalopram em pacientes com MDD.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	n=66 (33/33)	<i>Crocus sativus</i> <i>L.</i> 30 mg/dia vs Citalopram 40 mg/dia	6 semanas	MDD	HAM-D	Eficácia semelhante entre <i>Crocus</i> <i>sativus L.</i> e citalopram na redução dos sintomas depressivos.		



Ahmadpanah et al., 2019	Comparar o efeito do <i>Crocus sativus</i> L. com sertralina em idosos com MDD.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	n=50 (25/25)	<i>Crocus sativus</i> L. 60 mg/dia vs Sertralina 100 mg/dia	6 semanas	MDD	HAM-D	Eficácia semelhante entre <i>Crocus sativus</i> L. e sertralina na redução dos sintomas depressivos.
--------------------------------	---	--	--------------	---	-----------	-----	-------	--



3.4. Efeitos adversos do *Crocus sativus* L. com o placebo

Na tabela 6, apresentam-se os eventos adversos relatados no grupo placebo. Ainda que não contenha princípio ativo, o placebo pode estar associado a manifestações clínicas devido ao chamado efeito nocebo e à ocorrência de sintomas inespecíficos frequentemente reportados pelos participantes em ensaios clínicos. Por esse motivo, os autores classificaram tais queixas como efeitos adversos relacionados ao placebo.

Os efeitos adversos relatados foram, em geral, de intensidade leve a moderada e de frequência semelhante entre os grupos. Entre os sintomas mais descritos no grupo do *Crocus sativus* L. destacaram-se ansiedade, náuseas, cefaleias e tremores, além de episódios de dor de estômago, taquicardia e sudorese, particularmente evidenciados no estudo de Moshiri et al. (2006). Outros efeitos menos comuns incluíram tonturas, visão turva, dor abdominal, fadiga e aumento de peso (Tabeshpour et al., 2017). No grupo placebo, foram igualmente observados efeitos adversos, embora em menor número e diversidade, sendo mais frequentes ansiedade, náuseas, cefaleias e dor abdominal. Em alguns casos surgiram sintomas adicionais como diarreia, insónia, queda de cabelo, inchaço e fraqueza, mas de baixa incidência.

Tabela 6: Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos comparando *Crocus sativus* L. com o placebo.

Autor/ano	Comparação	N do grupo	Efeitos adversos com <i>Crocus sativus</i> L. (número de casos observados)	Efeitos adversos – Controlo (número de casos observados)
Akhondzadeh et al., 2005	Extrato Hidroalcoólico do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Placebo	20	Ansiedade (3); Sedação (1); Náusea (2); Cefaleia (3); Hipomania (2).	Ansiedade (1); Sedação (2); Náusea (1); Cefaleia (2); Hipomania (1).
Moshiri et al., 2006	Extrato Hidroalcoólico	20	Ansiedade (4); Dor de estômago (4);	Ansiedade (2); Dor de estômago (2);



	das pétalas de <i>Crocus sativus</i> L.30 mg/dia vs Placebo		Tremor (3); Náusea (5); Cefaleia (3); Sudorese (2); Taquicardia (4).	Tremor (1); Náusea (2); Cefaleia (1); Sudorese (1); Taquicardia (2).
Tabeshpour et al., 2017	Extrato seco 30 padronizado do estigma de <i>Crocus sativus</i> L.30 mg/dia vs Placebo		Tonturas (1); Visão turva (1); Dor abdominal (2); Sede (1); Cefaleia (1); Fadiga (1); Aumento de peso (1).	Dor abdominal (2); Diarreia (1); Insónia (1); Queda de cabelo (1); Inchaço (1); Ardor vaginal (1); Fraqueza (2).
Akhondzadeh et al., 2020	Extrato 36 Hidroalcoólico do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg vs Placebo		Não detalhado pelos autores.	Não detalhado pelos autores.

3.5. Efeitos adversos do *Crocus sativus* L. com outros antidepressivos

Na tabela 7 apresentam-se os efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos que comparam o uso de *Crocus sativus* L. com diferentes antidepressivos. Quando especificado pelos autores, indica-se também o número de casos e os efeitos adversos reportados. No grupo imipramina, os efeitos mais comuns foram a sedação, boca seca, retenção urinária e obstipação. Com a fluoxetina destacaram-se sobretudo a ansiedade, disfunção sexual, boca seca, tremores e cefaleias. No citalopram os mais relatados foram vertigens, gastrite, cefaleias e alterações de humor. E a sertralina, os mais frequentes foram náuseas, tonturas, cefaleias, diarreia e sonolência. Os efeitos adversos mais frequentemente identificados com o uso de *Crocus sativus* L. incluem ansiedade, náuseas, cefaleias, obstipação, boca seca, sonolência e sudorese, variando em intensidade e frequência conforme o estudo.



Tabela 7: Efeitos adversos reportados em ensaios clínicos comparando *Crocus sativus* L. com antidepressivos.

Autor/ano	Comparação	N do grupo com <i>Crocus sativus</i> L.	Efeitos adversos (<i>Crocus sativus</i> L. observados)	Efeitos adversos – Controlo (número de casos observados)
Akhondzadeh et al., 2004	Extrato seco padronizado do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Imipramina 100 mg/dia	15	Boca seca (1); Obstipação (2); Retenção urinária (1); Ansiedade (4); Náusea (2); Cefaleia (3); Hipomania (2).	Sedação (6); Boca seca (7); Obstipação (5); Retenção urinária (5); Ansiedade (1); Náusea (1); Cefaleia (2); Hipomania (1).
Noorbala et al., 2005	Extrato hidroalcoólico do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 40 mg/dia	20	Ansiedade (3); Sedação (1); Náusea (2); Cefaleia (3).	Ansiedade (6); Náusea (4); Cefaleia (6); Disfunção sexual (4); Tremor (4); Sudorese (3).
Akhondzadeh Basti et al., 2007	Extrato hidroalcoólico do das pétalas de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 20 mg/dia	20	Ansiedade (4); Disfunção sexual (3); Tremor (2); Náusea (3); Cefaleia (2); Sudorese (2); Palpitações (3); Insónia (3).	Ansiedade (7); Disfunção sexual (5); Tremor (5); Náusea (4); Cefaleia (5); Sudorese (3); Palpitações (2); Insónia (3).
Shahmansouri et al., 2014	Extrato seco padronizado do estigma de	20	Sonolência matinal (1); Obstipação (1); Boca seca (1).	Sonolência diurna (1); Sonolência matinal (1); Obstipação (3);



				<i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 40 mg/dia	Nervosismo (1); Boca seca (4).
Kashani et al., 2017	Extrato seco padronizado do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Fluoxetina 40 mg/dia	34		Cefaleia (1); Boca seca (2); Náusea (4); Sonolência diurna (1); Obstipação (2); Sudorese (1).	Cefaleia (5); Boca seca (4); Náusea (4); Sonolência diurna (4); Obstipação (4); Sudorese (3).
Ghajar et al., 2017	Extrato seco padronizado do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 30 mg/dia vs Citalopram 40 mg/dia	33		Cefaleia (2); Náusea/Vômitos (2).	Cefaleia (2); Vertigens (5); Náusea/Vômitos (2); Sonolência (2); Gastrite (2); Raiva (3); Palpitações (1).
Ahmadpanah et al., 2019	Extrato seco padronizado do estigma de <i>Crocus sativus</i> L. 60 mg/dia vs Sertralina 100 mg/dia	25		Cefaleia Sonolência Náusea	Náusea Tontura Cefaleia Diarreia Sonolência



4. Discussão

Os resultados apontam de forma consistente para a eficácia do *Crocus sativus* L. no tratamento da depressão, evidenciada tanto nos ensaios controlados com placebo quanto nos estudos comparativos com antidepressivos convencionais. Os resultados demonstram que o *Crocus sativus* L. apresenta desempenho superior ao placebo e eficácia equivalente a fluoxetina, sertralina, citalopram e imipramina. Além disso, o perfil de segurança observado em todos os ensaios clínicos sugere que o fitoterápico constitui uma alternativa promissora no manejo da depressão, particularmente em pacientes que apresentam baixa tolerância ou contraindicação ao uso de antidepressivos convencionais.

Nos quatro ensaios clínicos que compararam o *Crocus sativus* L. ao placebo, o uso de 30 mg/dia de *Crocus sativus* L., seja a partir dos estigmas ou das pétalas, resultou em reduções significativas nos sintomas depressivos quando comparado ao placebo e a melhora clínica foi observada a partir da quarta semana de tratamento (Akhondzadeh et al., 2005, 2020; Moshiri et al., 2006; Tabeshpour et al., 2017). Essa melhora clínica foi avaliada pelas escalas *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) e *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II). Em populações específicas, como mulheres no pós-parto, a resposta ao *Crocus sativus* L., este resultado é importante, visto que a depressão pós-parto é frequentemente subdiagnosticada e subtratada, e os receios quanto a segurança materno-infantil podem limitar as opções terapêuticas disponíveis (Kashani et al., 2017; Tabeshpour et al., 2017). De forma semelhante, em idosos, a utilização de uma dose maior (60 mg/dia) mostrou-se eficaz e bem tolerada, sem aumento da incidência de efeitos adversos. Essa constatação sugere que o *Crocus sativus* L. pode representar uma alternativa de menor risco nesse grupo etário, no qual a polimedicação e as interações medicamentosas são fatores de preocupação (Ahmadpanah et al., 2019). No grupo pacientes pós intervenção coronária, o *Crocus sativus* L. demonstrou eficácia equivalente à fluoxetina, sem indícios de comprometimento da segurança cardíaca (Shahmansouri et al., 2014). Em mulheres com excesso de peso, além da melhora significativa dos sintomas depressivos em relação ao placebo, o *Crocus sativus* L. mostrou não impactar negativamente parâmetros metabólicos, o que contrasta com alguns antidepressivos convencionais associados ao aumento de peso (Akhondzadeh et al., 2020).

Na maioria dos estudos foi administrado 30 mg de *Crocus sativus* L. por dia, administrados em duas doses diárias de 15 mg, e observou-se que a melhora no quadro clínico ocorreu geralmente entre a quarta e a sexta semana de tratamento. Esse perfil temporal é semelhante ao dos antidepressivos convencionais. O estudo conduzido em idosos, que utilizou 60 mg/dia, não evidenciou aumento de risco, mas a ausência de ensaios de maior duração e com maiores amostras impede a implementação de outras dosagens terapêuticas (Ahmadpanah et al., 2019). Sendo assim, a dose de 30 mg/dia é mais



sustentada pelos ensaios clínicos até o momento (Akhondzadeh et al., 2007; Akhondzadeh et al., 2004, 2005, 2020; Ghajar et al., 2017; Kashani et al., 2017; Moshiri et al., 2006; Noorbala et al., 2005; Shahmansouri et al., 2014; Tabeshpour et al., 2017).

Nos sete ensaios que compararam o *Crocus sativus* L. a antidepressivos convencionais (fluoxetina, sertralina, citalopram e imipramina), ambos os grupos apresentaram respostas semelhantes, demonstrando, assim, não inferioridade terapêutica em relação aos antidepressivos. Essa equivalência foi observada em diferentes grupos, pacientes adultos com depressão maior, mulheres no pós-parto, idosos e indivíduos com depressão após intervenção coronária. Apesar da semelhança na eficácia, a segurança diferiu entre os grupos. O *Crocus sativus* L. apresentou perfil de tolerabilidade mais favorável, com menor incidência de eventos adversos comuns dos antidepressivos convencionais, como boca seca, constipação, sonolência e disfunção sexual (Ahmadpanah et al., 2019; Ghajar et al., 2017; Kashani et al., 2017; Shahmansouri et al., 2014).

O mecanismo de ação de *Crocus sativus* L. demonstra que seus principais constituintes ativos, como crocina e safranal, modulam a recaptação de neurotransmissores monoaminérgicos, incluindo serotonina, dopamina e noradrenalina. Além disso, há evidências de que o *Crocus sativus* L. estimula a expressão do BDNF, favorecendo a neuroplasticidade, e apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Ghajar et al., 2017; Tabeshpour et al., 2017). Esses mecanismos vão de encontro com as hipóteses sobre a fisiopatologia da depressão, que não se restringem a alterações monoaminérgicas, mas incluem processos de stress oxidativo, inflamação e disfunção neurotrófica. Os múltiplos mecanismos de ação podem explicar não apenas a eficácia antidepressiva, mas também o potencial ansiolítico que foi demonstrado no estudo comparativo com citalopram (Ghajar et al., 2017).

Em todos os ensaios clínicos analisados, os efeitos adversos foram leves e transitórios, geralmente restritos a cefaleia, náusea ou sintomas gastrointestinais. Em comparação a antidepressivos como imipramina e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, o *Crocus sativus* L. apresentou menor número de efeitos adversos, tais como boca seca, constipação, sonolência e disfunção sexual. O que pode causar maior aceitabilidade e adesão ao tratamento, fatores fundamentais para o sucesso terapêutico da depressão.

Apesar dos bons resultados, algumas limitações devem ser consideradas, o tamanho reduzido das amostras, que variaram entre 30 e 73 participantes, limitando a generalização dos resultados. Além disso, a duração relativamente curta dos estudos, predominantemente entre seis e oito semanas, onde apenas um ensaio durou 12 semanas de tratamento. Desta forma, é difícil avaliar o seu efeito antidepressivo e sua segurança a longo prazo. Outro aspeto refere-se à concentração geográfica das



pesquisas, uma vez que a maioria dos ensaios foi conduzida no Irão, essa homogeneidade limita a generalização dos resultados para outras populações, que podem apresentar diferenças genéticas, culturais e ambientais relevantes.

Ainda assim, os resultados disponíveis demonstram a eficácia clínica do uso do *Crocus sativus L.* como alternativa terapêutica para a depressão. Em pacientes que apresentam intolerância a antidepressivos ou que preferem opções de origem natural, o *Crocus sativus L.* pode representar uma escolha viável. Em populações especiais, como mulheres no pós-parto, idosos e pacientes com doenças cardiovasculares, foi observado um desempenho promissor, aumentando as possibilidades terapêuticas.

No entanto, para que sua incorporação à prática clínica seja consolidada, são necessários ensaios clínicos multicêntricos, com amostras maiores e seguimento prolongado, realizados em diferentes países, que permitam confirmar a eficácia e a segurança a longo prazo. Estudos que explorem desfechos adicionais, como qualidade de vida, funcionalidade, impacto metabólico e adesão, também são necessários para oferecer uma visão mais abrangente de seu papel terapêutico.

Em síntese, a presente revisão evidencia que o *Crocus sativus L.* apresenta eficácia antidepressiva comprovada em ensaios clínicos, com desempenho superior ao placebo e equivalente a fármacos convencionais, associado a um perfil de segurança favorável.



5. Conclusão

Tendo em conta os resultados obtidos nesta revisão, é possível concluir que existem indícios promissores acerca do potencial terapêutico de *Crocus sativus* L. no tratamento da depressão. Contudo, é evidente a necessidade de maior investimento na procura e desenvolvimento de mais informação e investigação científica robusta, que permitam reunir um corpo de dados significativo e de qualidade no que diz respeito ao seu mecanismo de ação, eficácia e segurança.

Apesar de *Crocus sativus* L. ter demonstrado resultados superiores ao placebo e não inferiores a alguns antidepressivos convencionais, como fluoxetina, citalopram, sertralina ou imipramina, tanto na melhoria dos sintomas característicos da depressão como na redução da severidade da doença, verificou-se também uma menor incidência de efeitos adversos relativamente aos fármacos já comercializados. Ainda assim, todos os estudos incluídos apresentaram duração limitada e envolveram amostras reduzidas, o que condiciona a robustez das conclusões e gera resultados heterogéneos.

Deste modo, é essencial que sejam desenvolvidos ensaios clínicos de maior dimensão, multicêntricos e com seguimento prolongado, de forma a confirmar os resultados disponíveis e esclarecer o mecanismo de ação exato do *Crocus sativus* L..



6. Referências Bibliográficas

- Ahmadpanah, M., Ramezanshams, F., Ghaleiha, A., Akhondzadeh, S., Sadeghi Bahmani, D., & Brand, S. (2019). Crocus Sativus L. (saffron) versus sertraline on symptoms of depression among older people with major depressive disorders—a double-blind, randomized intervention study. *Psychiatry Research*, *282*, 112613. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112613>
- Akhondzadeh Basti, A., Moshiri, E., Noorbala, A.-A., Jamshidi, A.-H., Abbasi, S. H., & Akhondzadeh, S. (2007). Comparison of petal of Crocus sativus L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *31*(2), 439–442. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.11.010>
- Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A.-H., & Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *4*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>
- Akhondzadeh, S., Mostafavi, S.-A., Keshavarz, S. A., Mohammadi, M. R., Hosseini, S., & Eshraghian, M. R. (2020). A placebo controlled randomized clinical trial of Crocus sativus L. (saffron) on depression and food craving among overweight women with mild to moderate depression. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *45*(1), 134–143. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13040>
- Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, A.-A., Amini, H., Fallah-Pour, H., Jamshidi, A.-H., & Khani, M. (2005). Crocus sativus L. in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research: PTR*, *19*(2), 148–151. <https://doi.org/10.1002/ptr.1647>
- Asbaghi, O., Sadeghian, M., Sadeghi, O., Rigi, S., Tan, S. C., Shokri, A., & Mousavi, S. M. (2021). Effects of saffron (Crocus sativus L.) supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, *35*(1), 20–32. <https://doi.org/10.1002/ptr.6748>



- Ceskova, E., & Silhan, P. (2018). Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 741–747. <https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, *27*, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- DGS,2017. (sem data). Obtido 28 de setembro de 2025, de <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
- Filatova, E. V., Shadrina, M. I., & Slominsky, P. A. (2021). Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, *10*(6), 1283. <https://doi.org/10.3390/cells10061283>
- Frusciante, L., Geminiani, M., Shabab, B., Olmastroni, T., Scavello, G., Rossi, M., Mastroeni, P., Nyong'a, C. N., Salvini, L., Lamponi, S., Parisi, M. L., Sinicropi, A., Costa, L., Spiga, O., Trezza, A., & Santucci, A. (2024). Exploring the Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Saffron (*Crocus sativus*) Tepals Extract within the Circular Bioeconomy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *13*(9), 1082. <https://doi.org/10.3390/antiox13091082>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, *37*(2), 134–145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- Ghajar, A., Neishabouri, S. M., Velayati, N., Jahangard, L., Matinnia, N., Haghighi, M., Ghaleiha, A., Afarideh, M., Salimi, S., Meysamie, A., & Akhondzadeh, S. (2017). Crocus sativus L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*, *50*(4), 152–160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116159>



- Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Health at a Glance: Europe 2018*. (2018, novembro 22). OECD. https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2018_health_glance_eur-2018-en.html
- Ingram, R. E., & Luxton, D. D. (2005). *Vulnerability–Stress Models* (Benjamin L. Hankin, John RZ Abela). SAGE Publications.
- Kashani, L., Eslatmanesh, S., Saedi, N., Niroomand, N., Ebrahimi, M., Hosseinian, M., Foroughifar, T., Salimi, S., & Akhondzadeh, S. (2017). Comparison of Saffron versus Fluoxetine in Treatment of Mild to Moderate Postpartum Depression: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*, 50(2), 64–68. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115306>
- Lopresti, A. L., & Drummond, P. D. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: A systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology*, 29(6), 517–527. <https://doi.org/10.1002/hup.2434>
- Martins, J., & S, B. (2018). Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 104, 343–365. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.044>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Moshiri, E., Basti, A. A., Noorbala, A.-A., Jamshidi, A.-H., Hesameddin Abbasi, S., & Akhondzadeh, S. (2006). *Crocus sativus* L. (pétala) no tratamento da depressão leve a moderada: Um ensaio duplo-cego,



randomizado e controlado por placebo. *Phytomedicine*, 13(9), 607–611.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.08.006>

Noorbala, A. A., Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., & Jamshidi, A. H. (2005). Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2), 281–284.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.11.004>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

Shafiee, M., Arekhi, S., Omranzadeh, A., & Sahebkar, A. (2018). Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders*, 227, 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.020>

Shahmansouri, N., Farokhnia, M., Abbasi, S.-H., Kassaian, S. E., Noorbala Tafti, A.-A., Gougol, A., Yekehtaz, H., Forghani, S., Mahmoodian, M., Saroukhani, S., Arjmandi-Beglar, A., & Akhondzadeh, S. (2014). Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança de *Crocus sativus* L. com fluoxetina para melhorar a depressão leve a moderada em pacientes pós-



intervenção coronária percutânea. *Journal of Affective Disorders*, 155, 216–222.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.003>

Siddiqui, M. J., Saleh, M. S. M., Basharuddin, S. N. B. B., Zamri, S. H. B., Mohd Najib, M. H. B., Che Ibrahim, M. Z. B., Binti Mohd Noor, N. A., Binti Mazha, H. N., Mohd Hassan, N., & Khatib, A. (2018). Saffron (*Crocus sativus* L.): As an Antidepressant. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 10(4), 173–180. https://doi.org/10.4103/IPBS.JPBS_83_18

Siddiqui, S. A., Ali Redha, A., Snoeck, E. R., Singh, S., Simal-Gandara, J., Ibrahim, S. A., & Jafari, S. M. (2022). Anti-Depressant Properties of Crocin Molecules in Saffron. *Molecules*, 27(7), 2076. <https://doi.org/10.3390/molecules27072076>

Sousa, L., Marques, J., Firmino, C., Frade, F., Valentim, O., & Antunes, A. (2018). MODELOS DE FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO NA PRÁTICA BASEADA NA EVIDÊNCIA. Em *ResearchGate*.
https://www.researchgate.net/publication/325699143_MODELOS_DE_FORMULACAO_DA_QUESTAO_DE_INVESTIGACAO_NA_PRATICA_BASEADA_NA_EVIDENCIA

Tabeshpour, J., Sobhani, F., Sadjadi, S. A., Hosseinzadeh, H., Mohajeri, S. A., Rajabi, O., Taherzadeh, Z., & Eslami, S. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 36, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.10.005>

Tamaddonfard, E., Farshid, A.-A., Eghdami, K., Samadi, F., & Erfanparast, A. (2013). Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacological Reports*, 65(5), 1272–1280. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71485-3](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71485-3)



- Vahdati Hassani, F., Naseri, V., Razavi, B. M., Mehri, S., Abnous, K., & Hosseinzadeh, H. (2014). Antidepressant effects of crocin and its effects on transcript and protein levels of CREB, BDNF, and VGF in rat hippocampus. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, *22*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-16>
- World Health Organization. (2025). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Xu, M., Zhang, Z., Zhang, Z., Liu, D., Shang, Y., Tang, C., Wang, W., Li, H., You, B., Ying, H., & Shen, T. (2025). The Pathogenesis and Medical Treatment of Depression: Opportunity and Challenge. *Neurology International*, *17*(8), 120. <https://doi.org/10.3390/neurolint17080120>
- Zeinali, M., Zirak, M. R., Rezaee, S. A., Karimi, G., & Hosseinzadeh, H. (2019). Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *22*(4), 334–344. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.34365.8158>

P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M **MESTRADO**
FARMÁCIA